

Revista del  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

Volumen **6**  
Volume

Número **1**  
Number

Enero-Abril **2003**  
January-April

*Artículo:*




**Fisiopatología del síndrome urémico**

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

# Fisiopatología del síndrome urémico

Isauro Gutiérrez Vázquez,<sup>1</sup> Arturo Domínguez Maza,<sup>2</sup> José Jesús Acevedo Mariles<sup>3</sup>

## RESUMEN

El síndrome urémico puede definirse como una alteración en las funciones bioquímicas y fisiológicas durante el desarrollo de insuficiencia renal en estadio terminal. Los signos y síntomas se deben en parte a la acumulación de solutos de retención urémica y toxinas urémicas. La arginina es de los aminoácidos más versátiles en las células animales, no sólo como precursor para la síntesis de proteínas, sino también de óxido nítrico, urea, glutamato, poliaminas y creatina, por lo tanto, un repaso de metabolismo de la arginina es importante para un mejor entendimiento del síndrome urémico. Este artículo revisa aspectos fisiopatológicos de las toxinas urémicas y los mecanismos de acumulación que incluyen una función renal disminuida, estrés oxidativo, respuesta inflamatoria, uremia per se, y proteínas modificadas que resultan en anomalías en las funciones biológicas en pacientes con falla renal crónica.

**Palabras clave:** Insuficiencia renal crónica, solutos de retención urémica, toxinas urémicas, fisiopatología.

## INTRODUCCIÓN

La búsqueda de toxinas urémicas ha resultado elusiva, cuando PA Piory acuñó el término en 1847 para indicar una condición causada por "contaminación de la sangre con orina", se refería a los signos y síntomas resultantes de la enfermedad renal que culminaba con la muerte.

<sup>1</sup> Subdirector de Áreas Críticas. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

<sup>2</sup> Médico adscrito al Departamento de Urgencias.

<sup>3</sup> Jefe del Departamento de Urgencias.

Hospital General " Dr. Manuel Gea González".

Correspondencia:  
Isauro Gutiérrez Vázquez  
Calzada de Tlalpan 4800,  
Col. Toriello Guerra, México, D.F.  
C.P. 14000.

## ABSTRACT

*The uremic syndrome can be defined as a deterioration of biochemical and physiologic functions during development of end-stage renal disease. Clinical signs and symptoms are at least in part due to the accumulation of uremic retention solutes and uremic toxins. Arginine is one of the most versatile amino-acids in animal cells as a precursor for the synthesis not only of proteins but also of nitric oxide, urea, glutamate, polyamines and creatine, therefore, an overview of arginine metabolism is important for a better understanding of uremic syndrome. This article reviews pathophysiological aspects of uremic toxins and mechanisms of accumulation that include a decrease in renal function, oxidative stress, inflammatory response, uremia per se and modifications of proteins resulting in abnormalities of biological functions in patients with chronic renal failure.*

**Key words:** Chronic renal failure, uremic retention solutes, uremic toxins, pathophysiology.

En nefrología, el término toxina se emplea para encuadrar todos los compuestos que se acumulan y causan anomalías bioquímicas-fisiológicas en pacientes con enfermedad renal.<sup>1</sup> Bergstrom propuso que una toxina urémica debe reunir los siguientes criterios:

1. La identidad química y la cantidad en los fluidos biológicos deben conocerse
2. Deben exceder su concentración en relación a sujetos no urémicos
3. Su concentración debe correlacionar con los síntomas urémicos, y los síntomas deben desaparecer al disminuir su concentración<sup>1,2</sup>

El síndrome urémico puede definirse como el deterioro de las funciones bioquímicas o fisiológicas en conjunto con la progresión de la enfermedad renal, resultando en una sintomatología compleja y variable. Los compuestos que se acumulan en plasma y tejidos durante el desarrollo de estadio terminal de enfermedad renal, directa o

indirectamente a una depuración renal deficiente se conocen como solutos de retención urémica.<sup>2</sup>

## UREA

Se sintetiza en el hígado como producto final del catabolismo proteico. El riñón puede eliminar grandes cantidades de urea en la orina concentrada para minimizar la pérdida de agua.<sup>4</sup> Puesto que es una molécula pequeña se pensó que difundiera libremente por las membranas; sin embargo, es altamente polar y tiene baja afinidad para atravesar las capas bilipídicas. En eritrocitos y riñón se identificaron transportadores de urea (UT). Los UT-A se encuentran en el riñón, existen 4 isoformas: UT-A1, UT-A2, UT-A3, UT-A4.<sup>14,15</sup> En el eritrocito son los UT-B. En el eritrocito humano está el hUT-B (h = humano).<sup>15</sup> En el riñón la permeabilidad de la urea se estimula por la vasopresina, NaCl hipertónico y manitol.<sup>4,6</sup> Una vez establecidos los UT (transporte facilitado) se detectaron UT-A1 en hígado. Para valorar su importancia se sometieron a ratas nefrectomizadas a dieta con 40% de proteínas durante 8 días, las cuales presentaron BUN elevado, incrementándose los UT-A1 a nivel hepático. La urea se sintetiza a partir de amonio-bicarbonato, y puesto que los niveles de amonio son tóxicos, se ha especulado que la regulación a la alta de los UT-A1 hepáticos permite a los hepatocitos aumentar la producción de urea para evitar la acumulación de amonio.<sup>7</sup>

La urea puede ejercer efectos tóxicos directos o indirectos cuando se convierte en amonio-dióxido de carbono principalmente por ureasas bacterianas; el amonio liberado difunde a través del epitelio intestinal hacia la circulación portal y se convierte en urea a nivel hepático, de tal manera que los niveles de amonio son normales o ligeramente aumentados en la uremia.<sup>1</sup> La urea se ha reconocido como marcador de solutos de retención y se ha correlacionado convincentemente con el resultado clínico en hemodiálisis. Sin embargo, no es la concentración *per se*, sino los radios bajos de reducción durante la diálisis y el alto nivel (dependiente del tiempo) que incrementa la mortalidad.<sup>2</sup> La posibilidad de que la urea fuera en sí tóxica fue sugerida por Richard Bright en 1831. La administración de urea a animales causa desviaciones rápidas transitorias transmembrana en los líquidos, además de diuresis osmótica. Sin embargo, la vida media de 7 h, hace difícil mantener niveles elevados en animales o humanos con función renal normal.<sup>1</sup> En el estudio clásico de Johnson y col, el

dializado con alto contenido de urea empeora los síntomas.<sup>2</sup> Con los niveles excesivos de urea, se desarrolla debilidad, anorexia, inatención, diarrea hemorrágica, vómito, hipotermia y muerte.<sup>1,2</sup> Varios estudios recientes puntualizan el impacto importante fisiopatológico de la urea. Limet y col, han demostrado que la urea inhibe el cotransporte Na,K,2Cl en eritrocitos humanos (en realidad un cotransporte ubicuo) para mantener el volumen celular y la regulación extrarrenal de potasio. También inhibe al monofosfato adenosina cíclico aunque a niveles muy superiores a los observados en escenarios clínicos; es responsable para una afinidad reducida de oxígeno por la Hb debido a que favorece la unión del 2,3 difosfoglicerato. La urea inhibe la óxido nítrico sintetasa inducible de los macrófagos/monocitos a nivel transcripcional.<sup>2</sup> A nivel renal los efectos deletéreos de la urea se contrarrestan por metilaminas, tal como la óxido trimetilamina (TMAO), betaína y glicero-fosforilcolina; de otra forma los altos niveles de urea resultan en muerte celular. Además la urea y los altos niveles de NaCl pueden inducir apoptosis. Como las células renales se adaptan a las altas concentraciones de urea a diferencia de otras regiones del cuerpo, requiere de más investigación. Aunque los mecanismos de toxicidad de la urea no se han comprendido completamente, se ha avanzado en la posibilidad de la generación de radicales libres inducidos por urea que contribuyen al daño renal por estrés oxidativo.<sup>5</sup>

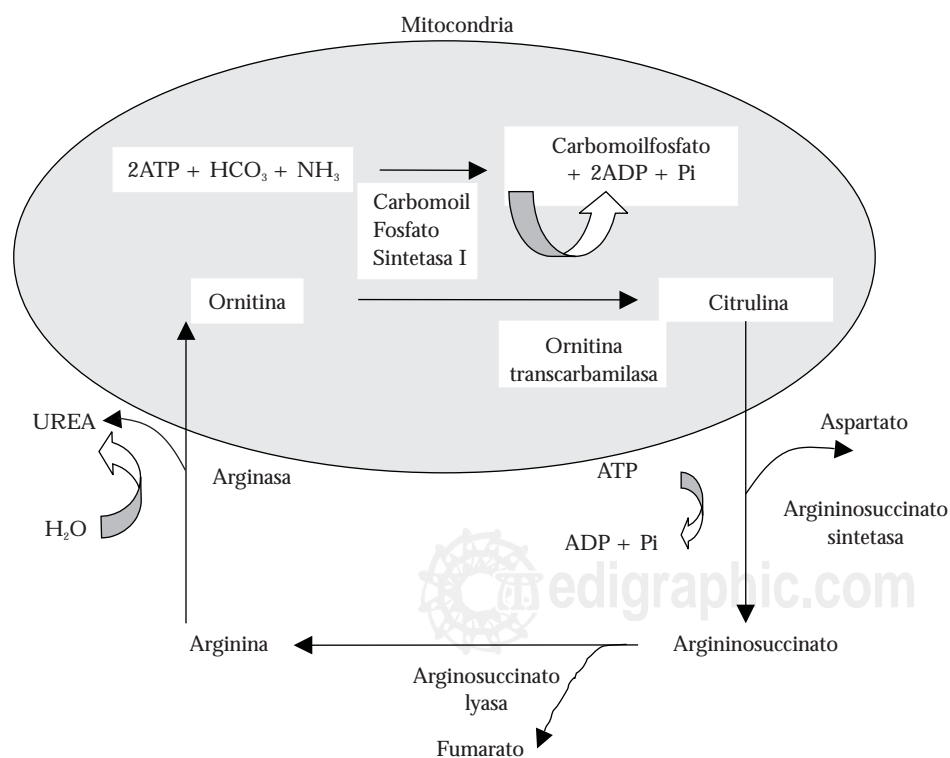
El daño oxidativo contribuye a patogénesis de una amplia variedad de enfermedades: aterosclerosis, isquemia-reperusión, cambios celulares asociados a la edad, carcinogénesis;<sup>11</sup> se reconoce que los radicales libres de oxígeno (RLO) son centrales en la patología de enfermedades degenerativas incluyendo el riñón.<sup>12</sup> El hecho de que estas enfermedades tienen una alta incidencia de uremia y particularmente en pacientes con hemodiálisis, sugieren una exposición aumentada al estrés oxidativo, con una producción anormal de oxidantes (incluyendo toxinas urémicas pro-oxidantes) con protección antioxidante anormal.<sup>13</sup> Una deficiencia combinada de vitamina E y glutatión conduce a daño oxidativo pronunciado y progresivo en la estructura y función renal. La vitamina E lipofílica antioxidante en forma de  $\alpha$  tocoferol físicamente estabiliza la permeabilidad y fluidez de las membranas; su función antioxidante se extiende a la promoción de la vasoactividad endotelial neutra, reducción de quimiotaxis e infiltración de neutrófilos, e inhibición de la agregación plaquetaria.<sup>12</sup> Se ha descrito apoptosis anormal en leucocitos periféricos asociados a estrés oxidativo

(depleción de thiol) que se corrige con vitamina E contrarrestando también la peroxidación lipídica. Se ha sugerido que la hemolipodiálisis mediante la circulación con dializado enriquecido con vitamina E, suplementado con vitamina C, así como cubriendo las membranas del dializado con vitamina E protege contra el estrés oxidativo, siendo un campo no bien explorado y promisorio en hemodiálisis.<sup>13</sup> Ciertas moléculas de adhesión y mediadores proinflamatorios, así como el factor de transcripción factor nuclear-KB se regulan a la alta por los oxidantes; también pueden inducirse las citocinas fibrogénicas factor crecimiento transformante  $\beta$ -1.<sup>14</sup> Otras citocinas profibrogénicas incluyen bFGF (*factor básico de crecimiento de fibroblastos*), PDGF (*factor de crecimiento derivado de plaquetas*), interleucina-1, factor necrosis femoral alfa, e interleucina-6.<sup>51</sup> La respuesta sistémica inflamatoria (SIRS) se ha identificado en falla renal crónica terminal *per se*, en hemodiálisis, diálisis peritoneal, y filtros de diálisis incompatibles que activan la cascada inflamatoria. El SIRS es responsable de la producción de proteínas reactantes de fase aguda, que pueden ser positivos o negativos. Los positivos incluyen amiloide A, proteína C reactiva (PCR) y los negativos como fibrinógeno,

haptoglobina, alfa-quimotripsina (aumentan y disminuyen respectivamente).<sup>52,53</sup> En pacientes con falla renal prediálisis, el aumento de la PCR e IL-6 se correlaciona inversamente con la función renal. La técnica dialítica aumenta la PCR en pacientes estables posiblemente a estimulación de macrófagos/monocitos por la retrodifusión del dializado.<sup>53</sup> La existencia de inflamación tanto en hemodiálisis como diálisis peritoneal se miden típicamente por los niveles de PCR, relacionándose inversamente con la albúmina. Tanto en población general como en pacientes con falla renal, los niveles altos de proteína C reactiva se correlacionan con aterosclerosis.<sup>15</sup>

### METABOLISMO DE LA ARGININA

Se requiere una breve revisión de la arginina para entender aspectos de la fisiopatología del síndrome urémico. El 2-amino-5-ácido guanidinovalérico o arginina, es importante no sólo porque es precursor de la síntesis de proteínas, sino también de óxido nítrico, urea, poliaminas, prolina, glutamato, creatinina y agmatita (*Figura 1*). La arginasa hidroliza la arginina a



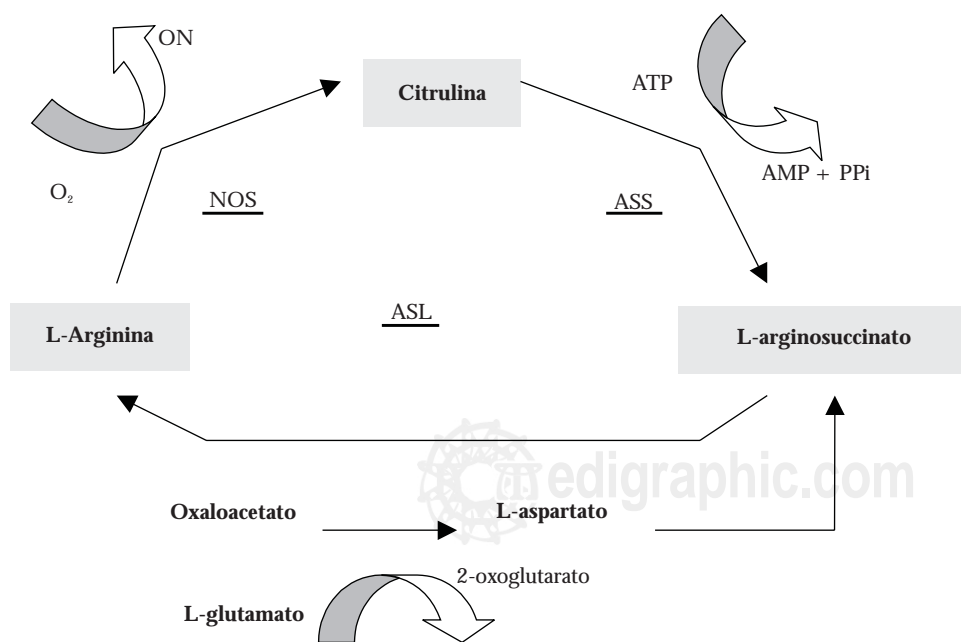
**Figura 1.** Ciclo de la urea (arginina-citrulina).

ornitina y urea (identificada en 1904, y Krebs en 1932, describe el ciclo de la urea o ciclo de la ornitina. En 1981 Windmueller y Spaeth, reportaron que el intestino delgado es la principal fuente de citrulina circulante para la producción de arginina. En 1988 el óxido nítrico (ON) se identificó como el intermediario biológicamente activo de vía arginina  $\rightarrow$  nitrato + nitrato en macrófagos. Se sabe ahora que muchas células utilizan arginina para generar ON que tiene un papel importante en varios procesos biológicos como vasodilatación, respuesta inmune, neurotransmisión.

Aproximadamente el 60% de la producción neta de arginina en mamíferos, ocurre en el riñón, donde la citrulina se convierte en arginina por acción de la argininosuccinato sintetasa y argininosuccinato lyasa (ASS, ASL) dentro de los túbulos contorneados distales. Como era de esperarse, los individuos con falla renal crónica, tienen niveles elevados de citrulina en plasma, aunque sorprendentemente hay poca o ninguna disminución de arginina en plasma, presumiblemente por mayor síntesis renal de arginina indicando que depende de niveles elevados de citrulina. A nivel hepático, además de urea, puede sintetarse óxido nítrico, aunque sólo una pequeña fracción del ciclo de la urea se deriva en producción de ON (*Figura 2*). En células no hepáticas, se sintetiza ON. La citrulina la cual se coproduce con ON puede reciclarse a arginina, por la vía conocida como

citrulina/ON o arginina/ON. El hecho de que la citrulina se acumula en células productoras de ON, demuestra que el ciclo citrulina/ON es más eficiente que el ciclo hepático de urea indicando que la actividad de la ASS es menor que la sintetasa inducible del ON (iNOS). La L-glutamina y la hipoxia son reguladores fisiológicos de la síntesis de arginina en células productoras de ON (inhibición). La *figura 3* describe los principales destinos de la arginina.<sup>8</sup>

El ciclo hepático de la urea funciona también para evitar la hiperamonemia e hiperglutaminemia que de otra manera ponen en riesgo la vida.<sup>9</sup> Por ejemplo, la deficiencia de la ornitino-transcarbamilasa impide la conversión de carbamiltfosfato a citrulina con una baja producción de urea a partir del amonio.<sup>10</sup> A pesar del significado fisiopatológico potencial del metabolismo alterado de la arginina en la falla renal terminal, en la cual se ha hipotetizado una síntesis renal baja de arginina; sin embargo, la tasa de arginina parece conservarse posiblemente debido a un incremento adaptativo en la disponibilidad y recambio de citrulina.<sup>17</sup> En la uremia, puede haber alteraciones que repercuten en la vía L-Arginina/ON por disminución de la L-arginina sustrato de la óxido nítrico sintetasa (NOS), aumento de compuestos guanidínicos y derivados metilados de la L-arginina. En hemodiálisis, la eliminación de derivados metilados puede aumentar la producción intradia-



**Figura 2.** Muestra el ciclo de la citrulina/ON o ciclo arginina/ON y sus principales enzimas. NOS óxido nítrico sintetasa, ASS argininosuccinato sintetasa, ASL argininosuccinato lyasa.

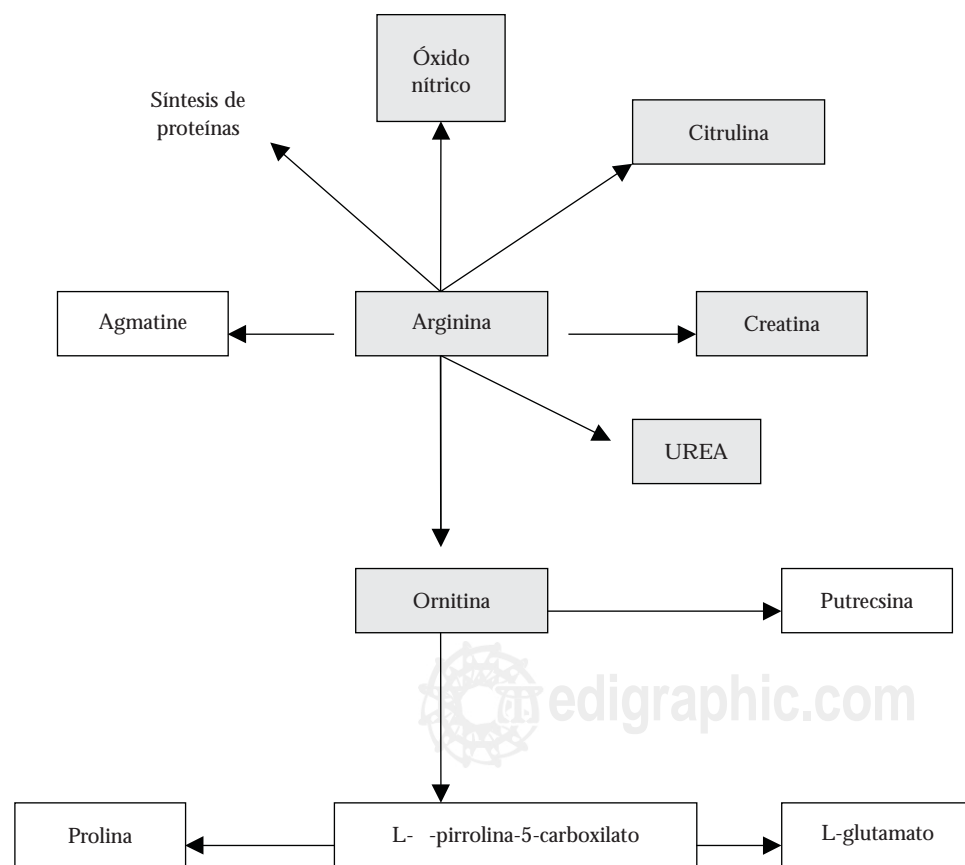
lítica de ON, pero por otro lado, la producción de RLO por la misma hemodiálisis induce inactivación de la NOS, así como mayor daño oxidativo.<sup>18,19</sup> El ON puede generar sangrados al inducir disminución de agregación plaquetaria, de la expresión de P-selectina, inhibición de unión del fibrinógeno con el receptor plaquetario conocido como glicoproteína IIb/IIIa.<sup>62</sup>

## TOXINAS URÉMICAS

Los factores que contribuyen al síndrome urémico incluyen acidosis metabólica, sobrecarga de líquidos, acumulación de productos finales del catabolismo de proteínas, desnutrición, desequilibrios hormonales, pero particularmente solutos de retención urémica o toxinas urémicas.<sup>2,3</sup>

Las guanidinas son un gran grupo de metabolitos estructurales de la arginina, de las más conocidas son la creatinina y metilguanidina.<sup>3</sup> Son bases orgánicas que contienen un grupo amidino (N-C=NH).<sup>1</sup> La

creatinina (precursor de metilguanidina) bloquea los canales de cloro, reduce la contractilidad de miocitos cultivados (pero a niveles 5 veces a los observados en IRC). El ácido guanidinsuccínico (AGS) y el ácido guanidinopropiónico (AGP) inhiben la producción de súper-óxido por los neutrófilos. El AGS, el gamma-guanidinobutírico, metilguanidina, homoarginina y creatina inducen crisis convulsivas. La arginina refuerza marcadamente la producción de ON. Análogos de la arginina y otras guanidinas son fuerte competidores de la óxido nítrico sintetasa (NOS).<sup>2,3</sup> La inhibición del ON induce vasoconstricción, hipertensión, daño isquémico renal, disfunción inmune y cambios neurológicos.<sup>3</sup> La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es más específica en inhibir el ON en cuanto produce vasoconstricción e inhibe la vasorelajación inducida por acetilcolina.<sup>2,3</sup> La dimetilarginina simétrica (SDMA) es menos efectiva biológicamente que la forma asimétrica de la cual es metabolito.<sup>3</sup> La generación de guanidinas sintetiza-



**Figura 3.** Se muestran los destinos metabólicos de la arginina.

das a partir de arginina está reducida en el túbulo contorneado proximal (AGS, creatinina) en falla renal crónica (IRC), por otro lado, la síntesis de AGS, guanidina y metilguanidina está aumentada quizás por reciclado de urea.<sup>2</sup> Aunque estos tejidos expresan enzimas del ciclo de la urea, es probable que la mayor parte de guanidinos se sintetizan en el hígado por la glicina-transamidinasa. Cohen ha postulado que los niveles séricos elevados de creatinina o de su precursor ácido guanidino-acético, disminuye la utilización de arginina para formar AGA (ácido guanidinoacético), incrementando la cantidad de arginina para donar sus grupos amidino para formar otros compuestos, como ácido guanidinsuccínico, metilguanidinas y ácido-gamma-guanidinobutírico.<sup>1</sup> El ácido guanidinsuccínico inhibe al adenosindifosfato necesario para la agregación plaquetaria.<sup>62</sup>

### PRODUCTOS FINALES DE GLICACIÓN AVANZADA (AGES)

La glicación avanzada de proteínas fue inicialmente estudiada por bioquímicos en nutrición, conocida también como bioquímica no enzimática de proteínas.<sup>21</sup> La glucosa reacciona no enzimáticamente sobre grupos aminos primarios de proteínas para formar productos glicosados o productos de Amadori; La reacción no enzimática de Maillard se inicia al exponer carbohidratos a proteínas para formar la base reversible de Schiff, que sufren un rearrreglo para formar cuerpos de Amadori que por deshidratación y fragmentación forman adductos covalentes estables llamados productos de glicación avanzada (AGES).<sup>22</sup> En pacientes urémicos los AGEs elevados fue sorprendente debido a que tienen niveles normales de glucosa (los AGEs se observan en diabetes y envejecimiento), lo que hace evidente que otros factores diferentes a la hiperglicemia ocurren en la uremia.<sup>21</sup> De los AGEs, la pentosidina y carboximetil-lisina (CML) están elevados en pacientes en hemodiálisis en comparación con diabéticos y normales.<sup>21,22</sup> Ambos son aductos de la albúmina (unidos a albúmina).<sup>21</sup> Otros AGEs se acumulan como dímero glioxal-lisina, dímero metilglioxal-lisina, e imidazol.<sup>22</sup> La elevación de estos AGEs en ausencia de hiperglicemia en falla renal crónica, se debe a una baja depuración renal que favorece su acumulación. La autooxidación de la glucosa (productos de la degradación de la glucosa) se conocen como com-

puestos carbonilos.<sup>24,25</sup> Se forman por la química carbonil-amina entre residuos de proteínas (lisina) y compuestos carbonilos del metabolismo de los carbohidratos conocidos como compuestos carbonilos reactivos o RCO.<sup>21,24,25</sup> Estos RCO ejemplificado por glioxal, metilglioxal, arabinosa, glicolaldehído, 3-deoxiglucosona y dehidroascorbato (a partir del ascorbato este último).<sup>21</sup> La reacción no enzimática de grupos aminos de proteínas de los AGEs se conoce como estrés carbonilo: CML, pentosidina, imidazol, D-glioxal-lisina, D-metilglioxal-lisina.<sup>21,22</sup>

La beta-2-microglobulina ( $\beta$ 2M) es un componente del complejo mayor de histocompatibilidad que contribuye al amiloide relacionado a diálisis, enfermedad ósea amiloide y síndrome del túnel carpal; la beta-2-microglobulina modificada por AGEs (AGE- $\beta$ 2M) se ha observado en pacientes en hemodiálisis. Al menos 3 AGE- $\beta$ 2M se han identificado: pentosidina- $\beta$ 2M, CML- $\beta$ 2M, Imidazol- $\beta$ 2M.<sup>3</sup>

Los RCO son metabolizados por varias vías enzimáticas tal como la aldosa-reductasa, la aldehído-deshidrogenasa, vía de la glioxalasa. Compuestos como metilglioxal y glioxal reaccionan de manera reversible con el grupo thiol de la glutatión y detoxificadas por la glioxalasa I y II a lactato y glutatión. Los niveles reducidos de la nicotin-adenin-difosfato reducida y glutatión por lo tanto aumentan el estrés carbonilo.<sup>21</sup>

Los efectos de los AGEs incluyen la no respuesta del receptor de la vitamina D3 con su elemento de respuesta a nivel del DNA, inducción de FNT $\alpha$ , IL-6, interferón  $\gamma$ , IL-1 $\beta$ .<sup>2,3</sup> Incremento en la síntesis del RNAm de PDGF, activación vía ras de señalización, activación de caspasa-3 que llevan a la apoptosis, inhibe el receptor del EGF (*factor crecimiento epidérmico*). El estrés oxidativo incrementa el estrés carbonilo por disminución de antioxidantes.<sup>3,21</sup>

### PRODUCTOS FINALES DE LIPO-OXIDACIÓN AVANZADA (ALES)

Las proteínas modificadas por malondialdehído, compuesto que se deriva de la oxidación de ácidos grasos mediante estrés carbonilo se conocen como productos finales de lipo-oxidación avanzada o ALEs.<sup>3,20</sup> Los efectos producidos incluyen: estimular quimiotaxis de monocitos, secreción de citocinas por los macrófagos, secreción de colagenasa por células sinoviales, estimulación de osteoclastos, proliferación de células musculares lisas, y agregación plaquetaria.<sup>3,23</sup>

## PRODUCTOS DE PROTEÍNAS CON OXIDACION AVANZADA

El daño de proteínas mediado por radicales libres de oxígeno resulta en oxidación de residuos de aminoácidos tales como la tirosina. La ditirosina se forma causando agregación de proteínas, puentes cruzados y fragmentación. Hay una relación inversa entre estas proteínas y la depuración de creatinina. La mieloperoxidasa y lipoproteínas inducidas por oxidantes clorinados están presentes en lesiones ateroscleróticas.<sup>3,21</sup> Las proteínas también sufren carbamitación como resultado de la reacción con cianato, tal como es la carbamitación de la eritropoyetina que reduce su actividad biológica y que puede explicar la falta de respuesta a eritropoyetina cuando hay altos niveles de urea.<sup>26</sup>

## OTRAS MOLÉCULAS DE PESO INTERMEDIO

Otros pépticos se acumulan en la falla renal e interfieren con la función celular específica:

*Proteína I inhibidora de granulocitos (GIP I)*. Muestra homología con proteínas de cadena ligera e inhibe la captura de deoxiglucosa, quimiotaxis, metabolismo oxidativo y la muerte bacteriana por los polimorfonucleares.

*Proteína II inhibidora de granulocitos (GIP II)*. Muestra homología con la beta-2-microglobulina e inhibe la producción de superóxido y captura de glucosa de los polimorfonucleares

*Proteína I inhibidora de la degranulación (DIP I)*. Inhibe la degranulación de los polimorfonucleares, idéntica a la angiogenina.

*Proteína II inhibidora de la degranulación (DIP II)*. Se identificó como factor D del complemento.<sup>3</sup>

### *P-CRESOL*

Es un compuesto fenólico volátil con un peso molecular de 108 Da que se elevan en la falla renal crónica. Es un producto del catabolismo proteico por las bacterias intestinales. Es altamente tóxico para hepatocitos, induciendo fuga de lactato deshidrogenasa, e inhibe la beta-hidroxilasa necesaria para conversión de dopamina a norepinefrina. Actúa también sobre macrófagos activados impidiendo la producción de radicales libres de oxígeno.<sup>3,39</sup>

### *OXALATO*

La oxalosis secundaria en falla renal crónica sin hiperoxaluria primaria, se caracteriza por depósitos de oxalato de calcio en el miocardio, hueso, superficies articulares y vasos sanguíneos. Se observa con diálisis ineficiente, aunque actualmente es menos frecuente, pero puede obtenerse de precursores como ácido ascórbico, vegetales de hojas verdes, chocolate, y en presencia de enfermedad intestinal inflamatoria. El papel de la piridoxina (vitamina B6) en la acumulación de oxalato en la uremia aún está en debate. En ratas con IRC la depleción de piridoxina resulta en depresión de la función renal por alta excreción de oxalato.<sup>3</sup> Los cristales de fosfato resultan en proliferación celular en células tubulares renales con alteración del citoesqueleto.<sup>58</sup>

### *3-CARBOXI-4-METIL-5-PROPIL ÁCIDO FURANPROPIÓNICO*

Es un ácido graso urofuránico, un soluto urémico fuertemente lipofílico e inhibidor de la proteína que une drogas disminuyendo la excreción renal de varias drogas; inhibe la glutatión-S-transferasa hepática, inhibe la deiodinación de T4 en hepatocitos cultivados y la oxidación estimulada por ADP de los sustratos vinculados a NADH mitocondrial, se sabe produce anomalías neurológicas.<sup>3,39</sup>

### *HOMOCISTEÍNA*

Es un aminoácido que contiene sulfuro por desmetilación de la metionina, su retención resulta en la acumulación celular de S-adenosil-homocisteína (AdHcy), extremadamente tóxico que compite con la S adenosil-metionina (AdoMet). Puede producirse por deficiencias enzimáticas o de las vitaminas B6, B12 y folatos. Los pacientes con falla renal tienen 2 a 4 veces su valor normal. Su acumulación depende también del estado nutricional (ingesta de metionina) y del estado de folatos. Resulta en proliferación de la musculatura lisa, e interfiere con la función anticoagulante endotelial.<sup>2,35</sup>

Aproximadamente 70 a 80% de la homocisteína total (tHcy) se une a proteínas (albúmina), la restante es una fracción libre circulante o disulfuro homocisteína.<sup>36</sup> En pacientes en hemodiálisis, los niveles de homocisteína, cisteína y sulfatos están aumentados, indicando alteraciones complejas en el metabolismo de aminoácidos sulfurados. Los niveles elevados de sulfato debido a la falla renal pueden aumentar gradualmente la cisteína.<sup>34</sup> La



hiperhomocisteinemia incrementa la aterosclerosis y mortalidad cardiovascular en pacientes con falla renal terminal.<sup>2,35</sup> Por daño endotelial, aumento de la oxidación de las lipoproteínas baja densidad, aumento de la agregación plaquetaria inducida por tromboxano A<sub>2</sub>, inhibición de la expresión de trombomodulina, activación de la proteína C, proliferación de la musculatura lisa.<sup>36</sup>

La terapia con ácido fólico, no disminuye la hiperhomocisteinemia cuando los niveles séricos son mayores de 16 micromol/Litro.<sup>36</sup> La producción de sulfato endógeno por el metabolismo de los aminoácidos sulfurados se encuentra elevado en falla renal crónica, catalizado por la sulfato oxidasa. Se ha demostrado que incrementa su nivel por los polimorfonucleares de manera espontánea o por lipopolisacáridos de las endotoxinas; indicando que el sulfato media la función de los neutrófilos con actividad antimicrobiana y proinflamatoria. El sulfato se utiliza como conservante y antioxidante en los alimentos, tiene efectos neuronales en combinación con peroxidonitrito. También actúa sobre el pulmón formando radicales de sulfito (SO<sup>3</sup>, SO<sup>4</sup>, SO<sup>5</sup>), que se sabe producen broncoconstricción. Disminuye sus niveles con la hemodiálisis.<sup>37</sup>

## HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

En 1948 Fuller-Albright concluyó que la excreción renal de fosfato se incrementa con la hormona paratiroidea o PTH.<sup>27</sup> El calcio sérico ionizado bajo y una producción baja de calcitriol ó 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>, se han relacionado como el estímulo principal para la secreción de PTH en la falla renal crónica. El fosfato se ha reconocido como mecanismo indirecto en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario al causar hipocalcemia o por impedir la producción renal de calcitriol. El receptor para calcitriol o vitamina D<sub>3</sub> se regula a la baja en células paratiroideas, haciéndose estas células resistentes al calcitriol favoreciendo su hiperplasia, que revierte con pulsos intravenosos de calcitriol.<sup>28,52</sup> Desde 1937 Albright hizo la observación de que la osteítis fibrosa quística en IRC se relacionaba con la glándula paratiroidea.<sup>29</sup>

El hiperparatiroidismo secundario de la IRC regula a la baja a la lipoproteinlipasa (LPL) en miocardio, músculo-esquelético, grasa e hígado, por disminución de su RNAm, lo que conduce a dislipidemia y se corrige con la paratiroidectomía.<sup>30</sup> El exceso de PTH regular a la baja la óxido nítrico sintetasa constitutiva y la óxido

nítrico sintetasa inducible contribuyendo a la hipertensión. La producción baja de ON al disminuir la NOS favorece la acumulación de calcio citosólico que se revierte con antagonistas del Ca y con la paratiroidectomía.<sup>31</sup> La lipasa hepática también ve afectada su respuesta a la heparina, la cual la activa, en falla renal crónica asociada a la PTH.<sup>32</sup> Por otro lado, el calcitriol tiene efecto opuesto a la PTH al favorecer la actividad de la LPL inducida por heparina.<sup>33</sup> La restricción de fósforo en la dieta favorece una mejor síntesis renal de calcitriol y contribuye a disminuir el hiperparatiroidismo.<sup>38</sup> Las alteraciones en la LPL en la uremia induce hipertrigliceridemia con aumento de todas las fracciones lipoproteicas como son Very Low Density Lipoprotein. La LPL está además regulada por las apoproteínas C-II (que la activa) y la apo-C-III (que la inhibe) y la hemodiálisis puede favorecer que la función de la apo-C-III predomine por lo tanto inhibiéndose la LPL.<sup>50</sup> Otra consecuencia del hiperparatiroidismo secundario es la miopatía urémica, con características clínicas superponibles a la miopatía osteomalácica. Se observan depósitos de calcio entre las fibras musculares.<sup>59,60</sup>

## LEPTINA

Un producto del gen Ob de 16 Kda, actualmente se cree que regula el apetito y el gasto energético y se ha sugerido como toxina urémica que contribuye a la desnutrición. Secretadas exclusivamente por los adipocitos. Los riñones cuentan para una proporción sustancial de la remoción sistémica de leptina por captura renal y degradación más bien que por filtrado glomerular y excreción renal.<sup>49</sup> A nivel del hipotálamo disminuye el apetito e incrementa el metabolismo. En IRC aumentan sus niveles y se ha especulado que la hiperleptinemia contribuye a la anorexia urémica y a la desnutrición. Los pacientes en diálisis peritoneal tienen más leptina que los que están con hemodiálisis. Hallazgos recientes indican su papel en la activación simpática, metabolismo de la insulina, manejo renal del Na y la hematopoyesis.<sup>43</sup>

En humanos, la infusión intraarterial renal de leptina tiene efecto directo en la actividad diuresis/natriuresis.<sup>44</sup> En un estudio la dosis alta de leptina aumenta la tensión arterial y la frecuencia cardíaca a través de mecanismo neural central, pero no aumenta la sensibilidad de la presión arterial a la sal, esto con leptina aplicada intracerebroventricular.<sup>45</sup> En otro estudio no se encontró relación en los niveles de leptina con los parámetros actual-

mente usados para evaluar la extensión de daño renal. No correlacionan con la depuración de creatinina, creatinina sérica, beta-2M, PTH u hormona del crecimiento; tampoco hubo asociación con la duración de la hemodiálisis. Pero la concentración de leptina en la IRC correlaciona con el índice de masa corporal de manera directa, aumenta la leptina con aumento del índice masa corporal. El radio leptina/masa grasa corporal mostró una significativa correlación inversa con la duración de la hemodiálisis; un análisis de regresión indica que la masa grasa corporal significativamente correlaciona con la concentración sérica de leptina en tanto que la distribución de grasa no tiene relación con la leptina. Estos datos indican que un alto nivel sérico de leptina en relación a la masa grasa corporal, podría asociarse con pérdida de peso con la hemodiálisis a largo plazo.<sup>46,48</sup> Los niveles de leptina sérica libre se elevan en falla renal crónica sin cambios aparentes sobre el peso corporal, y la leptina no libre se mantiene estable, sirviendo esta última forma de la hormona como una explicación alternativa en la regulación de la ingesta de alimentos y gasto energético en pacientes con hemodiálisis sin aparente problema en el estado nutricional, por medio de una vía de retroalimentación.<sup>47</sup>

## CATABOLISMO PROTEICO

Existen varios factores que contribuyen al catabolismo proteico en la IRC, como son el bajo consumo energético, alteraciones endocrinas (resistencia a la insulina, hiperglucagonemia, resistencia a hormona del crecimiento, resistencia al factor crecimiento semejante a insulina tipo 1, hiperparatiroidismo), insuficiencia cardíaca, anemia y la acidosis metabólica.

La acidosis metabólica es el principal contribuyente al catabolismo proteico por medio de la vía proteolítica ubiquitina-proteosoma dependiente de ATP. La acidosis metabólica estimula el catabolismo de aminoácidos esenciales de cadena ramificada al incrementar la oxidación, acelerando el catabolismo de proteínas musculoesqueléticas. La acidosis metabólica incrementa la actividad de la enzima que irreversiblemente degrada a los aminoácidos de cadena ramificada, que es la cetoacido-dehidrogenasa de cadena ramificada (BCKAD), al aumentar su RNAm. Hay también evidencia de una interacción entre glucocorticoides y oxidación para el catabolismo proteico. Cuando las ratas adrenalectomizadas se tornan acidóticas, la adición de glucocorticoides acelera la proteólisis. Al menos 4 vías pueden contar para la proteólisis: Una vía

activada por calcio en la cual las tiol-proteasas desempeñan un papel importante, una vía lisosomal, una vía dependiente de ATP que involucra ubiquitina, y una vía independiente de ATP. Bajo condiciones de acidosis metabólica, la vía dependiente de ATP es la predominante; cuando la vía ubiquitina-proteosoma se activa también hay un incremento correspondiente en el RNAm que codifica varias proteínas necesarias para la degradación, como son la BCKAD, unidades de ubiquitina y unidades de proteosomas. La activación ubiquitina-proteosoma no se inhibe por la insulina.<sup>1,55</sup>

La BCKD requiere de aminotransferasas o A.T, con alfa-cetoglutarato o glutamato sirviendo como aceptor o donador de grupos aminos respectivamente (*Figura 4*).

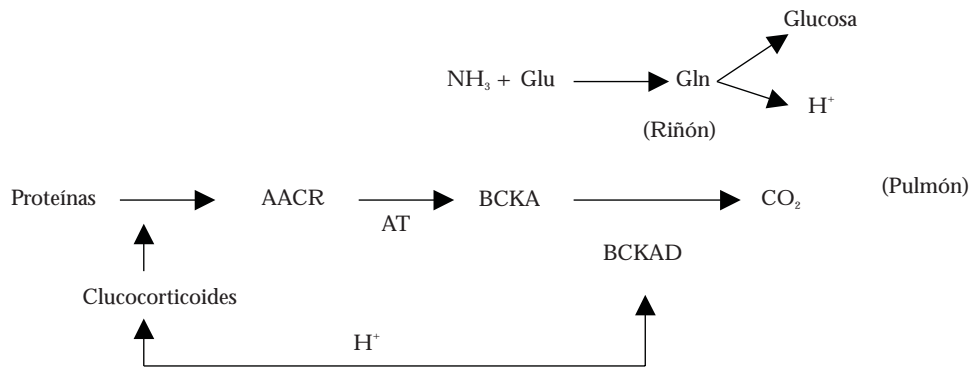
En la IRC la vía ubiquitina-proteosoma induce aumento en la transcripción de sus genes estimulada por la acidosis metabólica y los glucocorticoides siendo la insulina represora de esta vía, pero en la uremia existe resistencia a la insulina que deja sin oposición a dicha vía. El tratamiento con  $\text{HCO}_3^-$  inhibe la proteólisis.<sup>55</sup>

Es decir, la proteólisis resulta de la activación de la vía ubiquitina proteosoma dependiente del ATP asociada a acidosis metabólica, con exceso de glucocorticoides y resistencia a la insulina.<sup>54</sup> La *figura 5* esquematiza la vía ubiquitina-proteosoma y sus componentes.

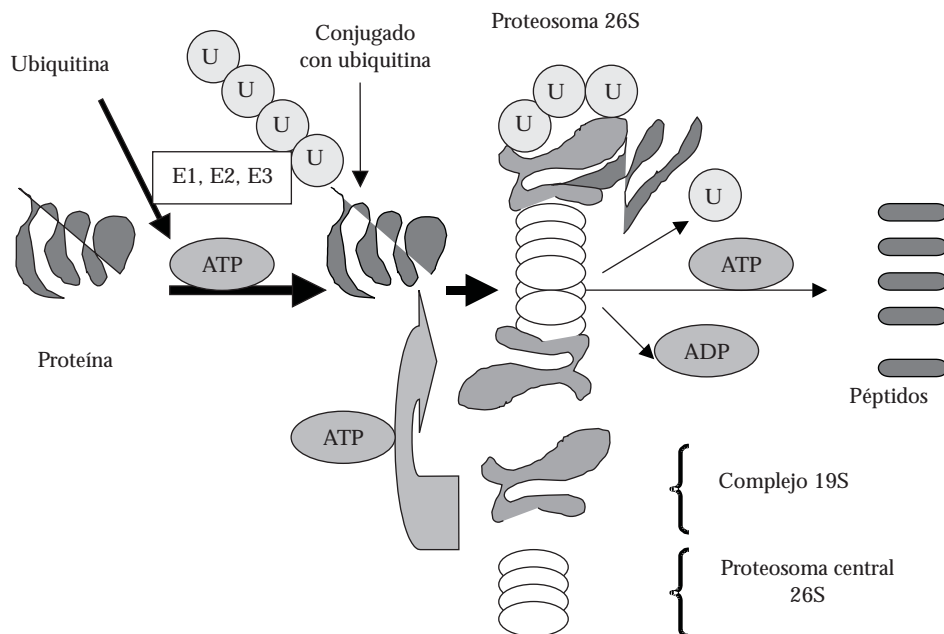
Otros activadores de la vía ubiquitina-proteosoma, son el  $\text{FTN}\alpha$  y otras citocinas. El NF-KB o factor nuclear-KB (transcripción genes) favorece la transcripción de los componentes ubiquitina o proteosoma.<sup>57</sup> El NF-KB se encuentra unido a su inhibidor conocido como IKB, el cual pierde su efecto de evitar que el NF-KB ingrese al núcleo y active genes de transcripción.<sup>61</sup>

## CONCLUSIÓN

El síndrome urémico es un complejo mosaico de alteraciones bioquímicas y fisiológicas que resultan de varios compuestos conocidos como solutos de retención urémica y toxinas urémicas. Algunos compuestos son pequeños y solubles en agua, como son: la urea, guanidinas, fosfatos, oxalatos; algunos son lipofílicos como p-cresol, ácidos grasos urofuránicos, otros unidos a proteínas como es la homocisteína e indoles, en tanto que otros se encuentran en rango de moléculas de peso molecular alto e intermedio como son la PTH, beta-2M, AGEs. La acidosis metabólica y la urea *per se* cumplen criterios de toxinas urémicas, otras no bien caracterizadas como es el caso de la leptina. Es importante que los procedimientos dialíticos mediante utili-



**Figura 4.** Efectos de la acidosis metabólica y glucocorticoides.



**Figura 5.** Muestra la vía ubiquitina-proteosoma dependiente de ATP para la proteólisis.

zación del peritoneo o de la hemodiálisis, pueden agravar el daño renal tanto por estrés oxidativo como por mayores alteraciones bioquímicas con modificación de proteínas por aumento del estrés carbonilo.

Se ha avanzado en la última década en el estudio de las toxinas urémicas y el entendimiento de su cinética es importante para nuevas estrategias terapéuticas en el futuro.

## REFERENCIAS

1. Bailey JM, Mitch WE. Pathophysiology of uremia. In: Brenner and Rector. *The Kidney*. 6<sup>th</sup> ed. W. B. Saunders Company 2000. Pág. 2059-78.
2. Vanholder R, De Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1815-1823.
3. Hörl WH. Uremic toxins: New Aspects. *J Nephrol* 2000; 13 (suppl3): s83-s88.
4. Bagnasco SM. UREA: New questions about an ancient solute. *J Nephrol* 2000; 13: 260-266.
5. Sands JM. Regulation of urea transporter proteins in Kidney and liver. *The Mount Sinai J O Med* 2000; 67: 112-118.
6. Tsukaguchi H, Shayakul C. Urea transporter in Kidney: Molecular analysis and contribution to the urinary concentrating process. *Am J Physiol (renal physiol)* 1988; 275(44): F319-324.
7. Rovillard P, Bailey JL, Sands JM, Klein JD, Timmer RT. UT-A urea transporter protein expressed in liver: Upregulation by uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2076-2083.
8. Wu G, Morris SM. Arginine metabolism: Nitric oxide and beyond (Review Article). *Biochem J* 1998; 336: 1-17.
9. Lee B, Yu H, Jahoor F, O'Brien W, Beaudet AL, Reeds P. *In vivo* urea cycle flux distinguishes and correlates with phenotypic seve-

- urity in disorders of the urea cycle. USA. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97(14): 8021-8026.
10. Judkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Jawod A, Wilson J, Batshaw M, Marc Y, Yevgeny D. *In vivo* nitrogen metabolism in ornithine transcarbamylase deficiency. *J Clin Invest* 1996; 98: 2167-2173.
  11. Himmelfarb J, McMonagle E. Manifestations of oxidante stress in uremia. *Blood purification* 2001; 19: 200-205.
  12. Fryer MJ. Vitamin E as a protective antioxidant in progressive renal failure (review Article). *Nephrology* 2000; 5: 1-7.
  13. Galli F, Canestrari F. Biological effects of oxidante stress in haemodialysis: The possible roles of vitamin E. *Blood Purification* 1999; (C abstract)17(2-3): 79-94.
  14. Haugen E, Nath KA. Haemodialysis and oxidant stress: the involvement of oxidative stress in the progression of renal injury. *Blood Purification* 1999; (Abstract) 17(2-3): 58-65.
  15. Blake PG. Trends in patient and technique survival in peritoneal dialysis and strategies: How are we doing and how can ew do better? *Adv Ren Repl Ther* 2000; 7(4): 324-337.
  16. Eur J Biochem, Lardner AL, O'Donovan DJ. Renal and hepatic nitrogen metabolism during NH<sub>4</sub>CL ingestion in proteins-deprived rats. *The FEBS Journal* Vol 1998; 254: 428-432.
  17. Yu Y, Noviski N, Lyons J, Zurakowski D, Lau T, Owen W. Arginine, citrulline, and nitric oxide metabolism in end stage renal disease. *J Clin Invest* 2000; 105: 1217-1225.
  18. Esteban J, Moreno VG, Guillen DA, Barroso CG, Gómez-Fernández P, Velasco G. Vía de L-Arginina-óxido nítrico en la hemodiálisis. *Nefrología* 2000; XX: 262-68.
  19. Remuzzi G, Aiello S, Noris M. Nitric oxide/L-arginine in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1999; (abstract) 25(4-5): 384-390.
  20. Galle J, Wanner C. Modification of lipoproteins in uremia: Oxidation, glycation and carbamylation. *Miner electrolyte Metab* 1999; (abstract) 25(4-6): 263-268.
  21. Miyata T, Kurokawa K. Advanced glycation and lipoxidation end products: Role of reactive carbonyl compounds generate during carbohydrate and lipid metabolis (Review ). *J Am Soc Nephrol* 2000; Vol 11(9).
  22. Wu YC, Elgawish A, Monnier VM, Friedlander MA, Yu Ching Wu. Early and advanced glycosylation end products. *J Clin Invest* 1996; 97: 728-735.
  23. Retsgaard HFF, Sai L, Stadtman ER, Hanne HFR, Lin T. Modifications of proteins by polyunsaturated fatty acid peroxidation products. *Proc Nat Acad Sci*. USA 2000; (abstract) 97: 611-616.
  24. Wieslande A, Rippe A, Albrektson A, Henle T, Rippe B, Musi B, Braide M. Very high daily intraperitoneal doses of carbonyl compounds affect the morphology, but not the exchange characteristics, of rat peritoneum. *Blood Purification* 20001; (abstract) 19: 286-292.
  25. Inagi R, Miyata T. Oxidative protein damage with crbohydrates and lipids in uremia: Carbonyl stress. *Blood Purification* 1999; (abstract) 17(2-3): 95-98.
  26. Kyo-Cheol M, Golper TA. Impaired biological activity of erythropoietin by cyanate carbamylation. *Blood Purification* 2000; (abstract) 18(1): 13-17.
  27. Felsenfeld AJ, Rodríguez M. Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: A hypothesis to integrate a historical and modern perspective (Review). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 878-890.
  28. Fukagawa M, Fukuda N, Yi H, Kitaok M, Kurokawa K, Masafumi F, Naoko F. Derangement of parathyroid function in renal failure: biological and clinical aspects. *J of Nephrol* 1996; 9: 219-224.
  29. Kurokawa K, Fukagawa M. Uremic bone disease: Advances over the last 30 years. *J Nephrol* 1999; 12 (suppl 2): s63-678.
  30. Vaziri ND, Wang XQ, Liang K. Secondary hyperparathyroidisms downregulates lipoprotein lipase expression in chronic renal failuure. *AJP-Renal Physiol* 1997; (abstract).273: F925-930.
  31. Vaziri ND, Ni Z, Wang XQ, Zhou XI. Downregulation of nitric oxide synthase in chronic renal insufficiency: Role of excess PTH. *AJP Renal Physiol* 1998; 274(4): F642-649.
  32. Ni Z, Zhang G, Klin M, Smogorzewski M. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1996; 97: 2167-2173.
  33. Querfeld U, Hoffmann MM, Klaus G, Eifinger F, Ackerschott M, Muchalk D.. Antagonistic effects of vitamin-D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol* 1999; (abstract) 10: 2158-64.
  34. De santos N, Galleti P, Ingrosso D, Timio M, Saronio P, Capudicasa E, Brunneti M, Terracina L. Plasma sulfate concentration and hiperhomocisteinemia in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2001; 14(1): 0-00.
  35. Perna A, Castaldo P. Homocysteine and crhonic renal failures. *Miner Electrolyte Metabo* 1999; (abstract) 25(4-6): 279-285.
  36. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 891-900.
  37. Kajiyama H, Nojima Y, Mitsuhashi H, Ueki K, Tamura S, Seki Hara t, Hiroshi K, Yoshihisa N. Elevated levels of serum sulfite in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 923-927.
  38. Amor J, Aresté N, Cambil T, De la Prada F, Jarava C, Salgueira M. Efectos de una restricción de fósforo dietético en la producción de 1,25(OH)2D3 (calcitriol) en pacientes con insuficiencia renal moderada. *Nefrología* 2000; XX: 158-63..
  39. Vandholder R, De Smet R, Lamiere N. Protein-bound uremic solutes: the forgotten toxins. *Kidney Int* 2001; (abstract) (suppl) 78: S266-S270.
  40. Cendoroglo M, Jaber BL, Balakrishnan VS, Perianayagam M, King AJ, Pereira BJ. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 93-100.
  41. Hirayama A, Noronha-Dutra AA, Gorge MP, Neil H, Hothersall JS, Aki H, Alberto A. Inhibition of neutrophil superoxide production by uremic concentration of guanidino compounds. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 684-689.
  42. Yumiya ST, Boim MA, Heilberg IP. Revisao/Atualizaçao em fisiologia e fisiopatologia renal: Importancia dos receptores de cálcio. *J Bras Nefrol* 1997; 19(3): 301-305.
  43. Stenvikel P. Leptin and its clinical implications in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1999; (abstract) 25(4): 298-232.
  44. Jackson EK, Herzer WA. A comparison of the natriuretic/diuretic effects of rat vs human leptin in the rat. *AJP Renal Physiol* 1999; (abstract) 277: F761-65.
  45. Correia MLG, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension* 20001; (abstract) 37(3): 936.
  46. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Kleins S, Santiago JV, Hmiel SP, Lomdt M. Increase plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol And Metab* 1997; (abstract) 82(3): 847-850.
  47. Widjaja A, Kielstein JT, Kliem V, Brabant G. Free serum leptin but not bound leptin concentration are elevate in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 846-850.
  48. Odamaki M, Furuya R, Yoheyama T, Nishikino M, Hiibi I, Miyahi K, Humegai H. Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 1999; (abstract) 33: 361-368.
  49. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, Nodkarni V, Gerich J. Role of the kidney in human leptin metabolism. *AJP-Endocrinol Metabol* 1997; 273: E903-E907.
  50. Tornero F, García-Garzón A, Rincón B, Prieto S, Usón J, Lozano L. Anormalidades de las apolipoproteínas C-II y C-III en pacientes normolipémicos e hiperlipémicos con insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2000; XX: 47-53.

51. Brandao de Almeida PE. Revisao/Atualização em nefrologia clínica: Citocinas e progressao de doença renal. *J Bras Nefrol* Vol. 1997; 19: 306-312.
52. Bistrain BR. Interaction between nutrition and inflammation in end stage renal disease. *Blood Purification* 2000; (abstract) 18: 333-336.
53. De Pietro S, Taccola D, Panichi V, Migliori M, Bianchi AM, Norpoth M, Giovannini L, Palla R, Tetta C. C-Reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purification* 2000; (abstract) 18(3): 183-190.
54. Bailey J, Wang X. THE balance between glucocorticoids and insulin regulates muscle proteolysis via the Ubiquitin-Proteasome Pathway. *Miner and Prices. Miner Electrolyte Metab.* 1999; (abstract) 25(4-6): 220-223.
55. Mafra D, Burini RC. Atualização em nefrologia clínica: efeito da acidose e do seu controle sobre o catabolismo de proteínas e aminoácidos na insuficiencia renal crônica. *J Bras Nefrol* 2000; 22: 192-200.
56. Bailey J, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent Ubiquitin-Proteasome pathway. *J Clin Invest* 1996; 97: 1447-1453.
57. Mitch W, Du J, Bailey J, Price SR. Mechanisms causing muscle proteolysis in uremia: the influence of insulin and cytokines. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25(4-6): 219-219. (abstract).
58. Holthausen CA, Schor N. Aspectos celulares e moleculares da interação entre cristais de oxalato de calcio e células tubulares renais. *J Bras Nefrol* 1998; 29: 151-157.
59. Carrasco-Sánchez FJ, López-Dominguez JM, Casado-chocan JL, Pérez-Gutiérrez S, Onaindia-Rico JM, Borrero-Martín JJ, Blanco-Ollero A. Miopatía Urémica. *Rev Neurol* 2000; 30: 1154-1156.
60. Moreira PR, Barros E. Atualização em fisiologia e fisiopatologia renal: Bases fisiopatologicos da miopatía na insuficiencia renal crônica. *J Bras Nefrol* 2000; 22: 201-208.
61. Du J, Mitch WE, Wang X, Wang X, Price SR. Glucocorticoids induce proteasome C3 subunit expression en L6 Muscle cells by opposing the supression of its trasncription by NF-Kb. *J Biol Chem* 2000; 275: 19661-19666.
62. Noris M, Remuzzi G. Uremic Bleeding: Closing the circle after 30 years of controversies. *Blood* 1999; 94: 2569-2574.